

Thesis

MUNICH

1964

34

ERFAHRUNGEN MIT EINEM HANDELSÜBLICHEN ANTIKÖRPertest
BEI SCHILDDRÜSENERKRANKTEN KINDERN
IM BAYERISCHEN RAUM

Elisabeth Friedrich



Digitized by the Internet Archive
in 2026

AUS DER KINDERKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Prof. Dr. A. Wiskott

ERFAHRUNGEN MIT EINEM HANDELSÜBLICHEN ANTIKÖRPERTEST
BEI SCHILDDRÜSENERKRANKTEN KINDERN
IM BAYERISCHEN RAUM

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Elisabeth Friedrich
aus München

- München 1964

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Priv. -Doz. Dr. D. KNORR
Mitberichterstatter:	Professor Dr. A. WISKOTT
Dekan:	Professor Dr. R. BACHMANN

Tag der mündlichen Prüfung: 23.6.1964

IN DANKBARKEIT
MEINEN ELTERN GEWIDMET

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. Patientengut und Schilddrüsenfunktionsprüfungen	8
II. Ergebnisse und Diskussion der Methodik	17
III. Entstehung und Eigenschaften menschlicher Auto-Antikörper	20
IV. Zur Pathogenese einzelner Krankheitsbilder	25
V. Literaturverzeichnis	35
VI. Lebenslauf	39

Bei Untersuchungen über die Antigeneigenschaften des Thyreoglobulins gelang es WITEBSKY und ROSE (39) 1956 durch Sensibilisierung von Kaninchen mit homologem und sogar autologem Schilddrüsenextrakt zirkulierende Antikörper zu erzeugen. Gleichzeitig fanden sie in den Schilddrüsen der sensibilisierten Tiere Veränderungen, welche Ähnlichkeiten mit dem Bild der menschlichen Thyreoiditis lymphomatosa HASHIMOTO aufwiesen, so daß bei dieser Erkrankung eine gleiche Pathogenese, nämlich ein Autoimmunitätsprozeß mit einer Antikörperbildung gegen Bestandteile der menschlichen Schilddrüse anzunehmen war. ROITT und DONIACH (32) untersuchten die erhöhten Gammaglobulinwerte bei Patienten mit HASHIMOTO'scher Thyreoiditis und kamen ebenfalls zu dem Ergebnis, daß der Anstieg dieser Globulinfraktion bzw. ihr Abfall nach der Entfernung der Schilddrüse auf das Vorkommen von Autoantikörpern zurückzuführen sei. Die weite Verbreitung dieser Antikörper bei verschiedenen Schilddrüsenstörungen, wie chronischer Thyreoiditis, spontanem Myxödem, Thyreotoxikose, Kretinismus und Schilddrüsenkarzinom wurde von BLIZZARD und HAMWI (7) nachgewiesen.

In der hier vorgelegten Arbeit wurde der Versuch unternommen, mit Hilfe eines handelsüblichen Tests auf Schilddrüsenantikörper festzustellen:

1. ob sich unter den bereits in Behandlung stehenden Kindern Fälle von autoimmuner, d.h. antikörperbedingten Schilddrüsenstörung befinden und
2. ob dieser Nachweismethode in der Diagnostik der kindlichen Schilddrüsenerkrankungen eine Bedeutung zukommt.

I. PATIENTENGUT UND SCHILDDRÜSENFUNKTIONSPRÜFUNGEN

Zwischen Januar und Juni 1962 wurden 51 Kinder, 15 Jungen und 36 Mädchen im Alter von 1, 2 bis 18, 11 Jahren nachuntersucht, die in der Zeit von 1955 bis 1962 wegen einer Schilddrüsenerkrankung in ambulanter oder stationärer Behandlung der Universitätskinderklinik München standen. Über die Diagnosestellung gibt Tabelle I eine Übersicht. Außerdem wurden von 12 Kindern die Mütter getestet, die größtenteils Strumaträgerinnen waren, z. T. mehrfach strumektomiert wurden. Eine familiäre Kropfbelastung ließ sich bei über 50% der untersuchten Kinder erheben.

<u>Diagnose</u>	<u>Zahl der unters. Kinder</u>
Hypothyreose mit Struma	15
" ohne Struma	11
Myxödem	9
Familiäre Jodfehlverwertung	7
Jodmangelstruma	4
Pubertätsstruma	2
Zungengrundstruma	1
Schilddrüsencyste	2
Hyperthyreose	1

Tabelle I: Übersicht über die Diagnosestellung

Es wurde versucht, möglichst alle hypothyreoten Kinder, die in dem genannten Zeitraum unter Schilddrüsenbehandlung standen, der Prüfung auf Autoantikörper zuzuführen. Nur wenige Eltern waren auf Grund des guten Befindens des Kindes an der Nachuntersuchung nicht interessiert. Die Zeichnung (Abb. I) gibt einen Überblick über die Wohnorte der untersuchten Kinder und ihr Zusammenfallen mit der landschaftlichen Kropfhäufigkeitsverteilung nach PFLÜGER. Aus dem Gebiet stärkster Kropfdichte kamen 12 Kinder, aus den Gegenden starker und mittlerer Kropfhäufigkeit stammten 2 bzw. 6 der kleinen Patienten. Das Hauptkontingent stellen verständlicherweise 15 Kinder aus München und der näheren Umgebung Münchens und 13 Kinder aus dem Raum relativ geringer Kropfhäufigkeit südlich der Donau. Aus dem fast kropffreien Gebiet um Regensburg kamen nur 2 Kinder. Obwohl die Verteilung der Patienten auf den bayerischen Raum in einem direkten Zusammenhang mit der Lage Münchens als Mittelpunkt des Einzugsgebietes in einer Gegend geringerer Kropfhäufigkeit steht, ergibt sich doch, daß etwa 33% aus den Gegenden der stärkeren Kropfdichte kamen.

Unter den 51 untersuchten Kindern hatten 5 eine angeborene Struma, bei 7 Kindern

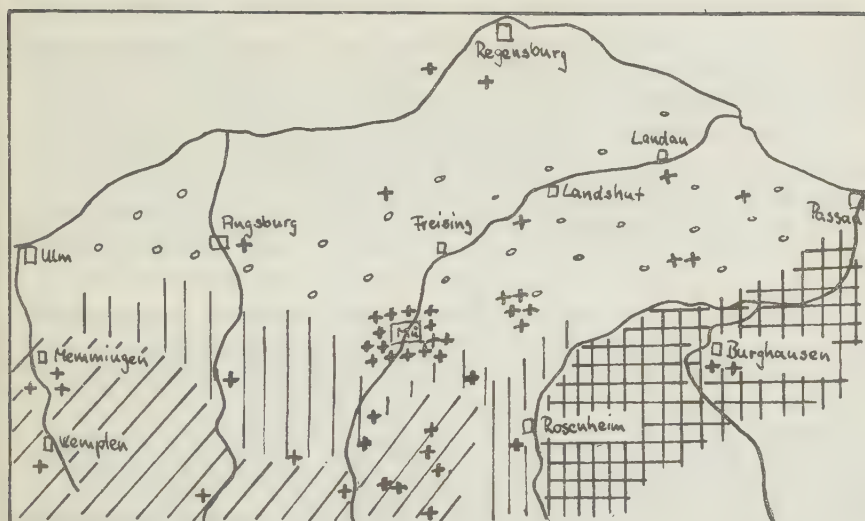
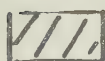


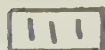
Abbildung I: Überblick; Wohnorte = + der untersuchten Kinder in Zusammenhang mit der landschaftlichen Kropfhäufigkeitsverteilung. Maßstab 1:1 500 000 (aus BÜCHNER, 10)



= stärkstes Kropfgebiet



= starkes Kropfgebiet



= mittlere Kropfhäufigkeit



= geringe Kropfdichte

zeigte sich in den ersten Lebensmonaten schon eine langsame Größenzunahme der Schilddrüse, so daß zum Teil die Aufnahme in die Klinik wegen eines erheblichen Kropfs notwendig wurde. In 8 Fällen wurde eine völlige Athyreose mit daraus resultierendem Myxödem festgestellt. Nur bei drei von diesen athyreotischen Kindern ist eine familiäre Kropfbelastung nachzuweisen, bei einem Kind sind die Eltern unbekannt, weshalb keine Familienanamnese zu erheben ist. Die Mütter von 18 Kindern waren Strumaträgerinnen. Mit wenigen Ausnahmen waren bei ihnen noch mehrere Kropfkranken in der Familie festzustellen. Bei einer Familie mit Jodfehlverwertung waren beide Eltern kropfbehaftet und drei Kinder hatten eine angeborene Struma und in einem anderen Fall mit derselben Schilddrüsenerkrankung hatten außer Eltern und Kind auch die Geschwister beider Elternteile einen Kropf.

Zur Diagnostik der Schilddrüsenfunktion war bei einigen Kindern der Radiojodspeichertest durchgeführt worden. Der Gehalt des Blutes an Schilddrüsenhormon und an Cholesterin war in vielen Fällen bestimmt worden. Zusätzlich wurden Grundumsatz und Elektrokardiogramm diagnostisch gewertet.

Das Standardverfahren der Radiojoddiagnostik ist der sogenannte Zweiphasentest: die 1. Phase = Jodidphase ist ein Maß für die intrathyreoidale Jodspeicherung (Jodination) und wird als % der verabreichten Spürdosis J^{131} , die möglichst niedrig gehalten werden soll, nach verschiedenen Zeitabständen gemessen. Bei der gesunden Schilddrüse ergibt sich ein langsames Ansteigen der Radioaktivität, die mit einem Scintillationszähler über der Schilddrüse gemessen wird und nach 24 oder 48 Stunden einen Mittelwert von 20 bzw. 55 % der Dosis erreicht, wobei allerdings je nach Gegend starke Schwankungen zu beobachten sind. Die 2. Phase = Hormonphase ist ein Maß für die Geschwindigkeit der Hormonausschüttung (Inkretion) als radioaktives, proteingebundenes Jod (sog. PBJ^{131}) in % einer Spürdosis J^{131} nach 48 Stunden. Die gesunde Schilddrüse hat zu diesem Zeitpunkt 0 bis 0,25 % der Dosis pro Liter Serum zu organischen Verbindungen umgewandelt (21).

Der Radiojodtest in seiner 1. Phase war bei 17 Kindern bestimmt worden. Er zeigte bei drei Fällen von Jodmangelstruma (Fälle Nr. 32; Nr. 36; Nr. 50; als Beispiel Nr. 36 in Abb. II) eine pathologische Erhöhung der J^{131} -Speicherung, wies also in jedem Fall auf eine Jodmangelsituation hin. Exzessiver Jodhunger der Schilddrüse mit einem Speicherungsmaximum von 98% und geringem Speicherungsabfall auf Kaliumperchloratgabe zeigte sich bei einem fast 8-jährigen Jungen mit familiärer Jodfehlverwertung (Fall Nr. 9; Abb. III). Bei zwei weiteren Fällen (Nr. 37 und Nr. 51) ergaben sich ähnliche Bilder. Der Radiojodspeichertest eines 6-jährigen Mädchens (Fall Nr. 27; Abb. IV), das eine Zungengrundstruma hatte, wies mit leichter Erhöhung der Speicherungswert auf 39% nach 6 Stunden auf Hyperaktivität des Gewebes hin. Bei 6 Fällen von Hypothyreose (Fälle Nr. 15; Nr. 16; Nr. 34; Nr. 35; Nr. 39; Nr. 40; als Beispiel Nr. 34 in Abb. V) und einem Fall

von Myxödem (Nr. 18) fielen die Speicherungswerte in den unteren Normbereich, bzw. waren deutlich erniedrigt und zeigten in zwei Fällen kein Ansprechen auf TSH-Gabe (= thyroid stimulating hormon), was eindeutig für eine primäre Hypothyreose spricht, d.h. eine Minderwertigkeit des Schilddrüsengewebes selbst.

Der Radiojodspeichertest eines Kindes mit isolierter Schilddrüsencyste (Fall Nr. 38) lag im obersten Bereich der Norm. Eine auffallende Differenz zwischen dem klinischen Bild der Hypothyreose und dem Radiojodtest fand man bei einem 12 Jahre alten Mädchen (Fall Nr. 44) mit parenchymatöser Struma:

Steile Jodraffung mit 55 % Speicherung nach 8 Stunden und beschleunigte Hormonausschüttung boten das Bild einer maximal stimulierten Schilddrüse, wie man sie bei Hyperthyreose sieht. In diesem Fall ist die Schilddrüse insuffizient, das Hormondefizit führt zu vermehrter TSH-Ausschüttung und Wucherung des Schilddrüsengewebes.

Der Jodgehalt der gesunden menschlichen Schilddrüse entspricht nach KLEIN (20) 5,7 mg bei einem Durchschnittsgewicht von 31,3 g. Dabei sind natürlich regional große Unterschiede zu beobachten. 16 % des Schilddrüsenjodes liegen in freier Form vor, 84 % im Komplex des Thyreoglobulin und anderer Eiweißkörper. Der Gehalt des Blutes an Schilddrüsenhormonen entspricht bei euthyreoten Menschen einem eiweißgebundenen Jod (PBI = protein bound iodine) von 4,0 bis 8,0 $\mu\text{g}\%$. Es enthält die bekannten Schilddrüsenhormone Thyroxin und Trijodthyronin und wahrscheinlich auch an Eiweiß gebundenes Dijodtyrosin und Hormonmetaboliten. Das PBI kann durch Zufuhr jodhaltiger Medikamente und durch Anlagerung von exogenem anorganischen Jod an die Serumglobuline erhöht sein, während das mit Butanol extrahierbare organische Jod (BEI = butanol extractable iodine) nur Thyroxin und Trijodthyronin enthält und deshalb als Hormonjod im engeren Sinne bezeichnet wird. Normalerweise bewegt es sich zwischen Werten von 3,0 bis 6,5 $\mu\text{g}\%$ (22). Bei 17 der hier nachuntersuchten Kinder war das PBI bestimmt worden. Es lag bei 10 Kindern mit unbehandelter oder ungenügend behandelter Hypothyreose unter der Norm, bzw. in den untersten Normbereichen, bei zwei Fällen von hypothyreoter Struma nach Einsetzen der Therapie im Bereich der oberen Norm, ebenso bei zwei Fällen von Jodmangelstruma. Bei je einem Kind mit Hyperthyreose bzw. Zungengrundstruma lagen die Werte im mittleren Normbereich.

Der Bestimmung des Serumcholesterins kam für die Funktionsdiagnostik der Schilddrüse als Ergänzung zum Grundumsatz eine entscheidende Bedeutung zu, solange die Bestimmung des PBI und die Radiojoddiagnostik fehlten. Bei der Hyperthyreose ist die Cholesterinsynthese in der Leber beschleunigt, noch stärker beschleunigt sind aber dessen Abbau und Ausscheidung. Bei der Hypothyreose sind alle drei Vorgänge verlangsamt, die Verminderung von Abbau und Ausscheidung übertrifft

% J^{131} -Speicherung

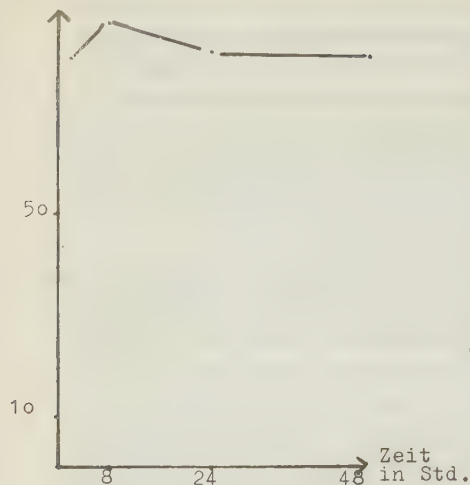


Abb. II: Fall Nr. 36; 12 J.
Diagnose: Jodmangelstruma
Extrem erhöhte Speicherwerte

% J^{131} -Sp.

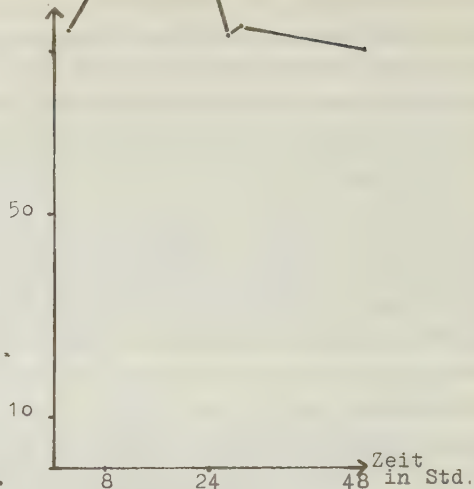


Abb. III: Fall Nr. 9; 8 J.
Diagnose: Jodfehlverwertung
Pathol. erhöhte Speicherwerte

% J^{131} -Speicherung

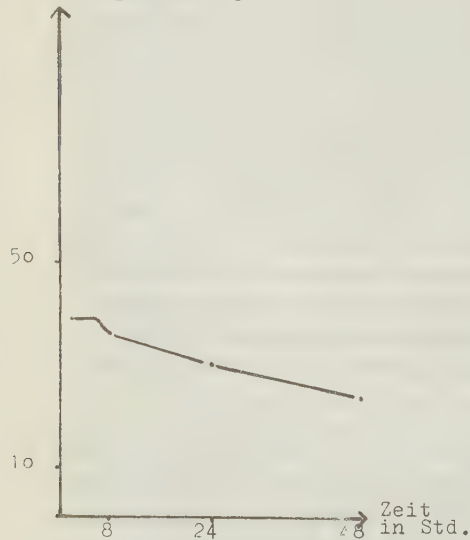


Abb. IV: Fall Nr. 27; 12 J.
Diagnose: Zungengrundstruma
Leicht erhöhte Speicherwerte

% J^{131} -Speicherung

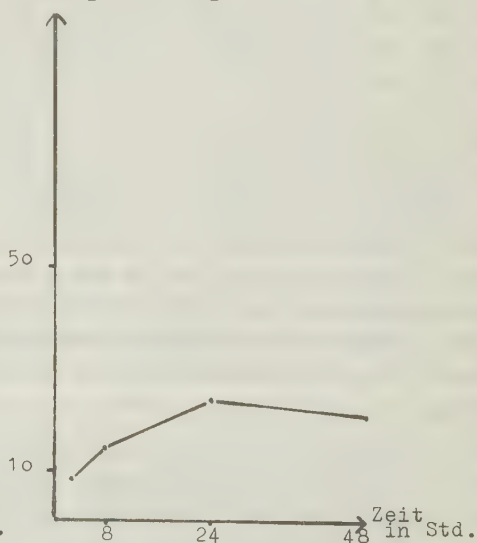


Abb. V: Fall Nr. 34; 16 J.
Diagnose: Hypothyreose
Erniedrigte Speicherwerte

jedoch bei weitem diejenige der Synthese, so daß Hypercholesterinämie resultiert, die allerdings im frühen Säuglingsalter fehlen kann. Dem Serumcholesterin kommt vor allem dann diagnostische Bedeutung zu, wenn nach Absetzen der Substitutionstherapie mit Hormonpräparaten erneut ein starker Anstieg der Serumwerte erfolgt (24). Die Cholesterinbestimmung wurde bei 36 Kindern durchgeführt und zeigte vor oder zu Beginn der Behandlung durchschnittliche Erhöhung auf 200 bis 400 mg% bei Hypothyreosen mit einem Höchstwert von 505 mg% bei einem kleinen Mädchen mit deutlicher Struma und starker familiärer Kropfbelastung.

Der Grundumsatz, der bei 25 Kindern bestimmt worden war, ist bei Kleinkindern mit erheblichen Fehlern behaftet und deshalb nur bedingt diagnostisch zu verwenden. Er zeigte bei 8 Kindern eine deutliche Erniedrigung bis zu -38%, bei den übrigen lag er im mittleren Normbereich. Eine starke Erhöhung auf +41 bzw. +53% fand man bei zwei Kindern. Da es sich um sehr kleine Kinder mit 3 bzw. gut 4 Jahren handelte, ist anzunehmen, daß die Bestimmung nicht unter optimalen Bedingungen durchführbar war.

Als häufigste Störung des Elektrokardiogramms bei kindlicher Hypothyreose wird von NEIMANN (27) Bradykardie, Niedervoltage und Anomalie der T-Zacke beschrieben. Diese wurden auch bei 10 der hier untersuchten Kinder gefunden, außerdem zeigte sich bei drei Kindern (Fälle Nr. 17; Nr. 16; Nr. 41) eine deutliche Myocardstoffwechselstörung. Nach NEIMANN besteht keine Beziehung zwischen dem Schweregrad der Hypothyreose und dem Vorhandensein von Anomalien des EKG.

Die Röntgenaufnahmen der Handwurzel, welche ein wertvolles Kriterium für die Entwicklung des Kindes darstellen, wurden bei 11 Kindern - zum Teil wiederholt - geprüft. Sie waren in 5 Fällen nach Anzahl und Größe der vorhandenen Knochenkerne knapp altersgemäß, bei drei Kindern wiesen sie ein Defizit von einem Jahr, bei zwei Kindern ein solches von 2 Jahren auf. Nur ein Kind zeigte unter der Behandlung mit Thyreoidin eine Vorausentwicklung von annähernd zwei Jahren.

Für die Behandlung der kindlichen Hypothyreose, sei sie durch qualitativen oder quantitativen Mangel an Schilddrüsenhormon verursacht, gilt die orale Substitutionstherapie als optimal. Dafür stehen drei Möglichkeiten zur Verfügung:

1. Zufuhr von Trockensubstanz tierischer Schilddrüsen
(Thyreoidea sicca, Thyreoidin)
2. Zufuhr des synthetischen Tetrajodthyronin
(Thyroxin "Roche")
3. Zufuhr von Trijodthyronin
(Thybon "Hoechst").

Die Substitutionsbehandlung soll so früh wie möglich einsetzen und muß über die ganze Kindheit bis in die Reifeperiode und gegebenenfalls auch noch später fortgesetzt werden. Die optimale Dosis deckt sich mit der Toleranzdosis, die durch langsame Steigerung unter sorgfältiger Beobachtung am besten mit Trijodthyronin eingestellt werden muß (34). Bei 6 der hier untersuchten Kinder war ein deutlicher Rückgang der Struma auf wiederholte Einreibungen mit Jod-Jodkali-Salbe zu beobachten, was für einen Jodmangelkropf typisch ist. Bei 5 Kindern wurde Kal. jod., Dijodyl bzw. Jodetten zur Zufuhr des fehlenden Jod angewandt. Die Substitution wurde bei 22 Kindern mit Trijodthyronin und bei einem Kind mit Thyreoidea Mack durchgeführt. In zwei Fällen (Nr. 33 und Nr. 38) von Schilddrüsencyste wurde die Thyreoidektomie durchgeführt, eine histologische Untersuchung des entfernten Gewebes war nicht vorgenommen worden.

Nr.	Name	Geschl.	Alter in J.	Diagnose	Befund	Fam. Bel.	Therapie
1	W. F.	m.	13	Hypothyreose	Str. par.	?	Thybon
2	S. R.	w.	14	Hypothyreose	Str. diff.	+	JJK
3	S. R.	w.	13	Pubertätsst.	w. Struma	Ø	Jodetten
4	P. S.	w.	3	Hypothyreose	o. B.	Ø	Thyreoidin
5	Z. H.	w.	13	Hypothyreose	w. Struma	+	Thybon
6	G. R.	m.	11	Hypothyreose	w. Struma	Ø	-
7	W. B.	w.	5	Hypothyreose	kl. Str.	?	Thyreoidin
8	R. M.	w.	4	Fam. Jodfehl- verwertung	Str. diff. Euthyreot	++	Kal. jod.
9	R. V.	m.	8	Fam. Jodfehl- verwertung	Str. diff. Schwerhör.	++	-
10	P. G.	m.	19	Myxödem	Athyreose	Ø	Thyreoidin
11	H. H.	w.	21	Hypothyreose	keine Str.	++	Thyreoidin
12	M. B.	w.	1	Jodmangel- struma	derber St. Knoten re	+	JJK
13	D. T.	w.	10	Hypothyreose	Str. par.	Ø	Thyreoidin
14	M. W.	m.	7	Hypothyreose	kl. Str.	+	JJK
15	P. G.	w.	16	Hypothyreose	kl. Str.	++	Thybon
16	S. M.	w.	16	Hypothyreose	keine Str.	Ø	Thyreoidin
17	W. A.	w.	16	Hypothyreose	w. Str.	+	Thyreoidin
18	F. G.	w.	7	Myxödem	keine Str.	Ø	Thyreoidin
19	L. H.	w.	11	Hypothyreose	kl. Str.	Ø	Thybon f.
20	W. B.	w.	5	Myxödem	Athyreose	Ø	Thyreoidin
21	R. B.	w.	15	Hypothyreose	keine Str.	Ø	TJT
22	L. A.	w.	12	Myxödem	Athyreose	Ø	TJT

Nr.	Name	Geschl.	Alter in J.	Diagnose	Befund	Fam. Bel.	Therapie
23	H. H.	m.	5	Hypothyreose	substern. Struma	++	TJT
24	R. A.	w.	12	Hypothyreose	Athyreose	+	Thyr. Mack
25	N. R.	m.	4	Myxödem	Athyreose	∅	TJT
26	P. C.	w.	2	Myxödem	Athyreose	∅	Thybon
27	S. U.	w.	12	Zungengrund- struma		+	Thybon
28	L. G.	m.	6	Hypothyreose	w. Struma	∅	JKK
29	W. H.	w.	3	Hypothyreose	Str. par.	∅	Dijodyl
30	N. J.	w.	4	Hypothyreose	Athyreose	∅	Thybon
31	K. M.	w.	12	Hypothyreose	kl. Str.	+	Thyreoidin
32	A. J.	m.	2	Jodmangel- struma	Str. diff.	++	JKK
33	S. H.	w.	14	Schilddrüsen- cyste		∅	Operation
34	G. T.	m.	16	Hypothyreose	keine Str.	∅	Thybon
35	H. I.	w.	19	Hypothyreose	Athyreose	∅	Thyreoidin
36	D. T.	w.	12	Jodmangel struma	Str. diff.	+	Thyreoidin
37	R. M.	w.	5	Jodfehlver- wertung	kl. Str.	+	TJT
38	E. A.	w.	16	Schilddrü- sencyste		+	Operation
39	O. S.	w.	12	Hypothyreose	keine Str. Debilitas	∅	Thyreoidin
40	B. A.	w.	14	Hypothyreose	Athyreose	∅	Thyreoidin
41	S. M.	w.	3	Myxödem	keine Str.	+	TJT
42	K. G.	m.	4	Myxödem	keine Str.	?	Thyreoidin
43	B. H.	w.	5	Myxödem	keine Str.	∅	Thyreoidin
44	F. H.	w.	15	Pubertäts- struma	Str. par.	+	Operation
45	G. B.	w.	4	Fam. Jodfehl- verwertung	Str. neon.	++++	Thybon
46	G. J.	m.	?	Fam. Jodfehl- verwertung	Str. neon.	++++	Dijodyl
47	G. D.	w.	?	Fam. Jodfehl- verwertung	Str. neon.	++++	Dijodyl
48	R. D.	m.	5	Hypothyreose	keine Str.	+	Thybon

Nr.	Name	Geschl.	Alter in J.	Diagnose	Befund	Fam. Bel.	Therapie
49	W.M.	w.	4	Hypothyreose	kl. Struma	+	JJK
50	H.A.	m.	3	Jodmangel- struma	Str. diff. et parench.	++++	Kal. jod.
51	L.F.	m.	8	Fam. Jodfehl- verwertung	keine Str.	Ø	TJT

Tabelle II: Übersichtstabelle

Legende: JJK = Jod-Jodkali
TJK = Trijodthyronin
+ = 1 Fall von Kropf bei Eltern od.
Geschwistern
w. Str. = weiche Struma

Nr.	Name des Kindes	Befund b. d. Mutter	Jahre post partum
14	M.W.	Struma	7
15	P.G.	Struma und Kleinwuchs	16
21	R.B.	klin. gesund	15
26	P.Ch.	klin. gesund	2
30	N.J.	klin. gesund	4
32	A.J.	Struma	2
37	R.M.	2mal Strumektomie	5
39	O.S.	klin. gesund	12
40	B.A.	klin. gesund	14
44	F.H.	Strumektomie	15
45	G.B.	Struma permagna	4
48	R.D.	Hypothyreose	5

Tabelle III: Schilddrüsenbefund bei den auf Antikörper getesteten Müttern

II. ERGEBNISSE UND DISKUSSION DER METHODIK

Der Nachweis der Schilddrüsenautoantikörper wurde mit dem TA-Test der Hyland Laboratories, Los Angeles, im Vertrieb der Travenol International, München, vorgenommen. Dabei handelt es sich um einen Objektträgerschnelltest zum Nachweis von Thyreoglobulin-Autoantikörpern. Durch die Kombination hochgereinigten Thyreoglobulins mit Polystyren-Latex-Partikeln nach der Methode von SINGER und PLOTZ wurde ein Reagens entwickelt, das nach Angabe des Herstellers schnelle, spezifische und exakte Reaktionen mit Serumproben liefern soll, welche präzipitierende Antikörper gegen Human-Thyreoglobulin enthalten.¹⁾

Bei keinem der insgesamt 51 untersuchten Kinderseren ergab der Latex-Test eine positive Reaktion. Auch die 12 Seren von Müttern hypothyreoter Kinder ergaben keine positive Reaktion.

Von TAGE HJORT wurden mir freundlicherweise 2 Serumproben überlassen:

Serum A stammte von einem 65-jährigen Mann mit HASHIMOTO'scher Krankheit, bei welchem sich exzessiv hohe Gammaglobulinwerte fanden. Das Serum, welches etwa ein Jahr nach Beginn der Behandlung mit Thyreoida sicca und bei völliger Symptombefreiheit des Patienten abgenommen worden war, enthielt Thyreoglobulin-Antikörper (Titer 2 Mill.) und komplementbindende Schilddrüsenantikörper (Titer 64-128), wie von HJORT mit der "tanned cell hemagglutination technique" nachgewiesen war.

Serum B stammte von einer 42-jährigen Frau mit geringen Zeichen einer Thyreotoxikose und mittelgroßem, derben Kropf. Das Serum enthielt ebenfalls Thyreoglobulin-Antikörper (Titer 1000) und komplementbindende Antikörper (Titer 32). Bei der Patientin wurde eine partielle Thyreoidektomie neben der Behandlung mit Neomercazol durchgeführt. Post operationem entwickelte sich bei der Patientin ein Myxödem.

Serum A ergab mit dem TA-Test unverdünnt und verdünnt eine prompte positive Reaktion, d.h. ein mit bloßem Auge sichtbares Agglutinat.

Serum B ergab unverdünnt ebenfalls ein deutliches Agglutinat, verdünnt jedoch nur eine leichte Trübung.

1) Der Originalsatz besteht aus dem Latex-Thyreoglobulin-Reagens, einem positiven Kontrollserum, einer Glycine-Saline-Pufferlösung und einem Spezialobjektträger. 1-2 ccm Patientenserum wurden 30 Minuten lang in einem Wasserbad von 56°C inaktiviert. Es wurde dann eine Serumverdünnung 1:20 aus 1.0 ml der Pufferlösung und 1 Tropfen inaktivierten Patientensersums hergestellt. Auf die Felder des Objektträgers wird je 1 Tropfen unverdünntes sowie verdünntes Serum und 1 Tropfen des positiven Kontrollserums gegeben. Nach Zufügen von je 1 Tropfen Latex-Reagens kippt man den Objektträger über die Längs- und Querachse bis zumindest in dem Feld des positiven Kontrollserums eine Agglutination sichtbar wird.

Seit 1956 wurden zahlreiche Methoden beschrieben, mit deren Hilfe Antikörper gegen die verschiedenen Bestandteile der menschlichen Schilddrüse, hauptsächlich aber die gegen das Thyreoglobulin gerichteten, nachgewiesen werden sollen. Die zur Zeit gebräuchlichsten Methoden sind die Diffusions-Präzipitations-Methode in Agar-Gel, modifiziert nach OUCHTERLONY, der Agglutinationstest mit tannierten roten Blutkörperchen, der Flockungstest und der Elektropräzipitationstest und ferner der Latex-Objektträger-Agglutinationstest. In einer Arbeit von RAWSTRON und FARTHING (30) wurde die Empfindlichkeit und praktische Anwendungsmöglichkeit dieser verschiedenen Methoden untersucht. Die Antikörper, gegen welche routinemäßig in den Laboratorien getestet wird, sind gegen das Thyreoglobulin gerichtet. Diese Antikörper findet man nicht nur bei Patienten mit HASHIMOTO-Struma, sondern auch bei Patienten ohne Schilddrüsenstörung. Aus diesem Grunde sollte ein für die Diagnostik der Struma-HASHIMOTO benützter Test nicht allzu empfindlich sein. In der zitierten Arbeit zeigte sich, daß die Gel-Diffusion und die Elektropräzipitation in ihrer Empfindlichkeit gleichwertig sind. Der Flockungs- und der Agglutinationstest sind überempfindlich. Diese Tatsache macht sie nach Meinung von RAWSTRON "wenig brauchbar in der Diagnostik der HASHIMOTO'schen Krankheit und es sind weitere Erfahrungen nötig um die Bedeutung niedriger Titer zu klären" (zit. nach RAWSTRON). Einen nützlicheren Hinweis erhält man vom Latex-Agglutinationstest, welcher bei 25 von 30 HASHIMOTO-Seren eine positive Reaktion gab, ferner bei allen Seren, welche positive Präzipitationsreaktionen gaben, jedoch nur bei 8 von 97 Seren von Patienten mit anderen Schilddrüsenstörungen. Gerade dieses Ergebnis scheint mir in Bezug auf die hier vorgelegte Arbeit von Bedeutung zu sein, da die Diagnose einer HASHIMOTO-Struma bei keinem der nachuntersuchten Kinder gestellt wurde und der Latex-Test nur bei dieser Schilddrüsenerkrankung von größerem diagnostischem Nutzen wäre. Bei den übrigen kindlichen Schilddrüsenstörungen ist ein positives Ergebnis mit dem TA-Test nur in sehr seltenen Fällen zu erwarten.

Von ANDERSON und BUCHANAN (2) liegt ebenfalls eine vergleichende Arbeit über den Präzipitin- und den TA-Test vor. Der Präzipitin-Test hat den Vorteil der Zuverlässigkeit und zeigt, wenn er positiv ausfällt, immer das Vorliegen einer schweren chronischen Thyreoiditis an. ANDERSON kam zu dem Ergebnis, daß der TA-Test empfindlicher ist als der Präzipitintest; er erhielt bei Patienten mit morbus HASHIMOTO, primärer Hypothyreose und Thyreotoxikose mehr positive TA-Ergebnisse als positive Präzipitinreaktionen. Gelegentlich fanden sich falsche positive TA-Reaktionen, die für praktische Zwecke ohne große Bedeutung sind, da sie sehr selten vorkommen.

Nach einer persönlichen Mitteilung von ROSE (33), der selbst Versuche mit dem TA-Test vornahm, ist diese Methode relativ unempfindlich und dem Hämagglutinationstest mit tannierten roten Blutzellen unterlegen. Auch NILSSON (28) hält

diesen Test für eine verhältnismäßig grobe Methode; mit der Gelpräzipitation erhielt er jedoch zuviele positive Ergebnisse mit zuweilen unglaublich hohen Titern.

Es zeigt sich, daß die Wahl der Methode von dem verfolgten Ziele abhängt. Wenn man besonderen Wert auf den Nachweis der verschiedenen Arten der Schilddrüsenantikörper legt, so ist es von Vorteil mehrere verfügbare Antikörpertests vorzunehmen. Wo die Zahl der zu untersuchenden Serum klein ist und als Hauptziel die Unterscheidung des morbus HASHIMOTO von anderen Ursachen der Schilddrüsenvergrößerung angestrebt wird, ist der Präzipitationstest die Methode der Wahl. Der TA-Test ist weit rascher, aber weniger zuverlässig; seine größere Empfindlichkeit mag sich jedoch bei der Entdeckung klinisch bedeutender Grade chronischer Thyreoiditis bei Patienten mit zusätzlichen anderen Schilddrüsenstörungen als nützlich erweisen. Ein Vorteil des TA-Tests ist auch darin zu sehen, daß er mit wenigen Tropfen Serum, notfalls auch mit Kapillarblut durchgeführt werden kann, wodurch den kleinen Patienten die unangenehme Erfahrung einer Venenpunktion erspart werden kann.

In der Diagnostik der Schilddrüsenerkrankungen des Kindes kommt dem TA-Test bei der Seltenheit entzündlicher Schilddrüsenprozesse in unseren Breiten als Routineuntersuchung keine Bedeutung zu.

III. ENTSTEHUNG UND EIGENSCHAFTEN MENSCHLICHER SCHILDDRÜSEN-AUTO-ANTIKÖRPER

Lange Zeit hielt man nur Fremdproteine für echte Antigene. Pferdeserum z.B. erwies sich als hochwirksames Antigen gegen Menschen, aber es führte nach Injektion beim Pferd selbst nicht zur Antikörperbildung. Umgekehrt ist menschliches Serum ein hochwirksames Antigen, wenn es dem Pferd injiziert wird, nicht aber bei Injektion beim Menschen. Auf dieser Tatsache beruht ja die therapeutische Bedeutung menschlichen Plasmas und Albumins. Die Unmöglichkeit Antikörper gegen Bestandteile des eigenen Organismus zu bilden, wurde von EHRLICH als Ausdruck eines biologischen Gesetzes angesehen, das er als "horror autotoxicus" bezeichnet. Daß der lebende Organismus unter normalen Bedingungen keine Auto-Antikörper bildet, wird als Ergebnis einer immunologischen Toleranz angesehen, die im frühen Leben - vor dem Entstehen der Möglichkeit immunologischer Reaktionen - erworben wird. Wenn der Organismus während dieser Periode antigenwirksamen Stimuli ausgesetzt wird, resultiert daraus eine spezifische Schwäche oder eine Unterdrückung der Immunreaktionen auf dieses Antigen im späteren Leben. Der Begriff der immunologischen Toleranz bietet eine Basis für das Verständnis des Phänomens der Auto-Antikörperbildung, da Tiere diese Toleranz gegenüber Körperbestandteilen, die während der kritischen Entwicklungszeit keinen Zugang zu den Orten der Antikörperbildung finden, nicht erwerben können und deshalb als Antwort auf eine spätere Freisetzung dieser Körperbestandteile Antikörper bilden können. Die auto-antigenen Eigenschaften von Spermatozoen, Linsenproteinen und Gehirnextrakten sind schon länger bekannt und stimmen mit dieser Theorie gut überein. Da es unter normalen Bedingungen unmöglich ist, zirkulierendes Thyreoglobulin festzustellen, weist DONIACH (14) darauf hin, daß der Mensch diesem Protein gegenüber keine Immuntoleranz besitzt und auf dessen Freiwerden aus der Schilddrüse mit der Bildung von Auto-Antikörpern reagieren kann. Eine Freisetzung von Thyreoglobulin ist möglich durch entzündliche Veränderungen in der Schilddrüse und durch endokrine Überfunktion. Nach MIESCHER (26) ist die Annahme berechtigt, daß die Autosensibilisierung ihrerseits zu entzündlichen Veränderungen führt. Aus der Antigen-Antikörper-Reaktion resultiert eine Gewebszerstörung, die wiederum Antigen freisetzt. Auf diese Weise kommt ein *circulus vitiosus* in Gang. Es muß aber weiteren Untersuchungen vorbehalten bleiben, in wie weit hereditär-allergische Momente für die Reaktionsweise derartiger entzündlicher Veränderungen verantwortlich zu machen sind (13).

Ein anderer Weg, der zur Durchbrechung der Immuntoleranz führen kann, besteht nach BEGEMANN (5) in der Denaturierung körpereigener Zellen. Derartige Veränderungen finden sich im Verlauf von Infekten, nach lokalen Ernährungsstörungen und nach bestimmten Intoxikationen. Für die paroxysmale Hämoglobinurie nach Luesinfektion, sowie für hämolytische Anämien durch Wärme- oder Kälte-

agglutinine und für die HASHIMOTO'sche Thyreoiditis wird eine derartige Ätiologie diskutiert. Neuerdings wird auch dem Antikörper-bildenden Zellsystem große Bedeutung bei der Entstehung der Autoaggressionskrankheiten zugeschrieben. Mutative oder genetische Abnormitäten der Antikörper-bildenden Zellen sollen zu funktionellen Störungen führen, so daß auf diese Art die Immuntoleranz durchbrochen wird und Antikörper gegen körpereigene Eiweiß- oder Zellstrukturen auftreten.

Den experimentellen Beweis für die Antigenwirksamkeit des menschlichen Thyreoglobulin lieferte der Tierversuch. WITEBSKY und ROSE (38) wiesen mit der Haemagglutinationsmethode Antikörper nach, welche Kaninchen nach der Injektion von menschlichem Thyreoglobulin bildeten. Die Antikörperbildung wird durch bestimmte, nicht antigenwirksame Substanzen, die zusammen mit dem Antigen injiziert werden, bedeutend gesteigert. Das am häufigsten und auch bei den Versuchen von WITEBSKY und ROSE verwendete Adjuvant ist das von FREUND beschriebene. Wasser, Lanolin und Antigen werden so gemischt, daß das Antigen im Wassertropfen enthalten ist, dieser ist von einer Ölschicht umgeben, wodurch die Absorption verlangsamt wird. Der Zusatz von hitzegetöteten Tuberkelbazillen soll den Adjuvant-Effekt erhöhen. Die wirksame Substanz im Tuberkelbazillus ist ein Lipopolysaccharid (34).

Daß es sich bei den von WITEBSKY und ROSE gefundenen Antikörpern um echte Auto-Antikörper handelt, wird durch die Tatsache bewiesen, daß bei der Immunisierung Antikörper gebildet werden, die offensichtlich mit der Schilddrüse des Antikörper-bildenden Tieres reagieren und sie zerstören. Wenn eine immunchemische Veränderung des injizierten Extraktes für die antigene Eigenschaft desselben verantwortlich wäre, müßte sie klein genug sein um die Wirkung des Antigens auf die Drüse in situ zu gestatten. Die Schilddrüsenspezifität des Antikörpers erwies sich durch die negativen Ergebnisse bei der Prüfung gegen Extrakte aus menschlicher Leber, Niere und Milz. Die Immunelektrophorese zeigte, daß die Antikörper zur Gammaglobulin-Fraktion des menschlichen Serums gehörten.

Über das Vorkommen von Schilddrüsenautoantikörpern wurde in den letzten Jahren vielfach berichtet. ROITT und DONIACH, WITEBSKY und ROSE, BLIZZARD, LEBOEUF und BONGIOVANNI, HJORT und MOGENSEN fanden übereinstimmend Antikörper in einem hohen Prozentsatz bei Patienten mit Struma lymphomatosa HASHIMOTO, unbehandeltem Myxödem, nicht toxischem, knotigen Kropf und nicht toxischem Adenom, sowie in einem kleineren Prozentsatz der Patienten mit Thyreotoxikose. HJORT (17) untersuchte in einem Zeitraum von zwei Jahren alle Patienten mit Schilddrüsenerkrankungen und eine Anzahl von Blutspendern ohne Schilddrüsenstörungen. Bei den klinisch Gesunden fand er in 4 % Antikörper, wobei zu beachten ist, daß es sich dabei vorwiegend um jüngere Personen männlichen Geschlechts handelte, während Antikörper am häufigsten bei älteren Frauen vorkommen sollen. Die meisten positiven Ergebnisse

und HJORT bei den Fällen von unbehandeltem Myxödem und Thyreotoxikose. Der morbus HASHIMOTO ist in Dänemark eine seltene Krankheit. In der Untersuchungsreihe von HJORT und MOGENSEN wurde bei 160 Patienten mit Schilddrüsenstörungen nur ein Fall von HASHIMOTO-Struma diagnostiziert. Übereinstimmend mit den Ergebnissen von HJORT fanden BLIZZARD und HAMWI (7) mit der Agglutinationstechnik bei 90 % ihrer Patienten mit unbehandeltem, spontanen Myxödem zirkulierende Thyreoglobulin-Antikörper. BLIZZARD postuliert als ätiologisches Moment bei der Entstehung des spontanen Myxödems einen Autodestruktionsprozeß in der Schilddrüse. Bei 36% der Patienten mit Thyreotoxikose fand BLIZZARD Antikörper ohne Abhängigkeit von der Therapie. Bei den angeführten Ergebnissen finden sich keine Angaben über die Altersverteilung der Patienten, bzw. über das Vorkommen von Auto-Antikörpern im Kindesalter. Demgegenüber untersuchten LEBOEUF und BONGIOVANNI (25) in einem Zeitraum von 5 Jahren 31 euthyreote Kinder wegen eines Kropfes unklarer Genese. Die Kinder stammten aus der Umgebung Philadelphias, einem Gebiet, in dem der Jodmangelkropf äußerst selten ist. Dabei fanden sich bei 57 % der Kinder Schilddrüsenantikörper im Serum. Die Diagnose einer Struma HASHIMOTO wurde in drei Fällen durch Probeexzision histologisch gesichert. Die meisten dieser Kröpfe bei klinisch euthyreoter Stoffwechsellage waren also durch einen Autoimmunitätsprozeß hervorgerufen. Die genaue Abgrenzung der einzelnen Arten von Thyreoiditis wäre nur histologisch möglich gewesen und wurde unterlassen, da keine Indikation zur Strumektomie gegeben war. Es ist also der Nachweis zirkulierender Antikörper bei einem hohen Prozentsatz der Patienten mit HASHIMOTO'scher Thyreoiditis und nicht toxischem Kropf bzw. Adenom zu erwarten. Eben diese Diagnose wurde bei keinem der hier nachuntersuchten Kinder gestellt.

Die Häufigkeit der chronischen Thyreoiditis ist regional sehr verschieden. Während in Japan und den angelsächsischen Ländern die Struma lymphomatosa HASHIMOTO relativ häufig, die RIEDEL'sche Struma jedoch sehr selten vorkommt, ist das Verhältnis in europäischen Gebieten gerade umgekehrt. In der Schweiz z.B. kommt die Struma fibrosa relativ häufig vor, in Deutschland ist nach BANSI (4) die Thyreoiditis lymphomatosa immer noch ein Zufallsbefund. Allgemein wird die Struma HASHIMOTO als eine Erkrankung des 5. und 6. Lebensjahrzehnts betrachtet und findet sich fast ausschließlich bei Frauen. Die Angaben in der Literatur über die HASHIMOTO-Struma beim Kind sind sehr spärlich. WILKINS (37) hat in 20 Jahren nur 3 Fälle von HASHIMOTO'scher Erkrankung beim Kind gesehen. HJORT (17) beobachtete, wie oben erwähnt, unter 160 Patienten mit verschiedenen Schilddrüsenstörungen nur einen Fall von HASHIMOTO-Struma bei einem Erwachsenen. In einer Zusammenstellung über das Krankengut des Massachusetts General Hospital wird über 51 Fälle mit dieser Erkrankung berichtet, von denen nur drei auf Kinder im Alter von 10 bis 14 Jahren entfielen (12). BERGLUND

Diagnose

Angaben in % nach

	BLIZZARD (Haemagglutinat.)	HJORT (Haemagglutinat.)	DONIACH (Diffusionspräzipitat.)
HASHIMOTO-Struma	60	100	70
Spont. Myxödem	70	90	25
Thyreotoxikose	36	55	Ø
Nicht tox. Kropf	50	6	Ø
Pubertätskropf	Ø	-	-
Schilddrüsengesunde	4	4	-

Tabelle IV: Übersicht über das Vorkommen von Antikörpern nach verschiedenen Autoren

(6) berichtet über 5 Fälle von HASHIMOTO-Struma bei Kindern im Alter von 5 bis 13 Jahren. Es handelt sich um 3 Mädchen und 2 Jungen. Der Beginn der Erkrankung war nicht mehr feststellbar, nur bei einem Kind fand man einen Entwicklungsrückstand. Das klinische Bild bot in 4 Fällen eine Struma verschiedener Größe, leicht erhöhte Senkungswerte, vermindertes PBI, erhöhte Serumcholesterinwerte. Bei allen 5 Kindern waren Antikörper gegen gereinigtes Thyreoglobulin nachweisbar. Bei Kindern muß die Diagnosestellung eines morbus HASHIMOTO mit Vorsicht geschehen, das mikroskopische Bild allein ist weder beweisend noch ausschließend. Die charakteristische Lymphzellinfiltration kann gelegentlich bei Patienten mit adenomatösem Kropf, Kolloidkropf, RIEDEL-Struma und bei der atrophischen Schilddrüse des primären Myxödems gesehen werden. Polymorphkernige Zellen, Plasmazellen und Riesenzellen sollten nicht gesehen werden. Die charakteristische "oxyphile" Atrophie der Drüse mit geringer Kolloidbildung und einzelnen Herden hyperplastischer Acini findet sich generell. Die Veränderungen sind diffus und betreffen beide Schilddrüsenlappen. Die Anamnese sollte ein langsames Größerwerden der Drüse in einer mehrjährigen Periode ohne Zeichen oder Hinweise auf eine Hyperthyreose aufweisen. Die meisten Patienten werden euthyreot sein, bei weiter fortgeschrittenen Prozessen können sie jedoch auch hypothyreot sein.

Die Eigenschaften des menschlichen Schilddrüsenautoantikörpers wurden von ROITT und CAMPBELL (31) näher untersucht. Auf der OUCHTERLONY-Platte ist die Krümmung einer Präzipitationslinie gegen den Reaktionspartner mit dem höheren Molekulargewicht ausgezogen. Ließ man ein HASHIMOTO-Serum mit Thyreoglobulin reagieren, so stimmte die Krümmung der Linien gegen das Antigen gut mit dem höheren Molekulargewicht des Thyreoglobulin (650 000) und dem des

menschlichen Gammaglobulin (170 000) überein. Auf Grund solcher Präzipitationskurven trafen ROITT und CAMPBELL eine Unterscheidung des präzipitierenden Antikörpers in zwei Typen: die eine Art gleicht dem Kaninchen-Präzipitin-System, die andere dem Flockungssystem vom Pferd (flocculating antibody). Beide Typen binden Komplement überhaupt nicht oder nur sehr schwach. Das Fehlen einer sichtbaren Präzipitation schließt das Vorhandensein von Thyreoglobulin-Antikörpern nach Meinung von ROITT nicht aus, da diese entweder nicht präzipitierend sein können oder nur in Mengen vorhanden sind, in denen sie nur mit empfindlicheren als den bisher benützten Nachweismethoden aufzufinden sind. Gleichzeitiges Vorkommen "inkompletter" und präzipitierender Antikörper gegen dasselbe Antigen ist bei der Immunisierung von Tieren gut bekannt. Einige Tierarten bilden zuerst inkomplette Antikörper und erst nach langer Immunisierung Präzipitine. Beim Menschen sollte weder das Fehlen präzipitierender Antikörper noch die Art der Präzipitationskurve mit der Fortdauer der Krankheit bzw. dem Grad der Zerstörung der Schilddrüse in Beziehung gesetzt werden.

ANDERSON und GOUDIE (3) fanden neben dem komplementbindenden Antikörper, der im Serum fast aller Patienten mit HASHIMOTO-Struma und vieler Patienten mit primärem Myxödem und Thyreotoxikose enthalten ist und mit Antigen reagiert, das vom Thyreoglobulin verschieden ist und wahrscheinlich eine intrazelluläre Vorstufe darstellt, noch einen zweiten komplementbindenden Antikörper, den sie als thyreotoxischen Antikörper (thyroid complement fixing antibody) bezeichnen; dieser reagiert mit Thyreoglobulin und stellt eine 2. Art der Komplementbindungsreaktion mit Schilddrüsengewebe dar. Man findet diesen Faktor ebenfalls im Serum von Patienten mit HASHIMOTO-Struma. Weder der Thyreoglobulin-Antikörper noch der komplementbindende Antikörper haben irgendeinen cytotoxischen Effekt auf Schilddrüsenzellen in der Gewebekultur. Bei einigen Patienten mit lymphomatöser Thyreoiditis wurde als 3. Schilddrüsen-Auto-Antikörper der cytotoxische Faktor beschrieben. HJORT und MOGENSEN (17) weisen daraufhin, daß dieser Faktor, der immer mit dem Vorhandensein des komplementbindenden Antikörpers verbunden ist, nicht aber umgekehrt bei der Entstehung des postoperativen Myxödems von Bedeutung ist.

IV. ZUR PATHOGENESE EINZELNER KRANKHEITSBILDER

Bei keinem der 51 nachuntersuchten Kinder waren symptomatisch oder anamnestisch Hinweise auf eine entzündliche Schilddrüsenerkrankung zu finden. Da ja Bayern ein Gebiet ausgeprägter Kropfhäufigkeit auf Grund seines exogenen Jodmangels ist, treten die entzündlichen Erkrankungen der Schilddrüse schon rein prozentual in den Hintergrund. Speziell im Kindesalter sind in unserem Gebiet die häufigsten Erkrankungen das angeborene Myxödem, der Kretinismus und die Hypothyreose. Auch die Struma connata des Neugeborenen ist keine Seltenheit.

Eine völlige Athyreose mit nackter Trachea wurde in dieser Untersuchungsreihe 9 mal diagnostiziert (Fälle: Nr. 10; Nr. 20; Nr. 22; Nr. 24; Nr. 25; Nr. 26; Nr. 30; Nr. 35; Nr. 40;). Von den Fällen Nr. 26, Nr. 30, Nr. 40 wurden auch die Mütter auf Antikörper getestet. Ein positives Ergebnis fand sich dabei, wie gesagt, nicht. Für die Entstehung der Athyreose wird ein Autoimmunitätsprozeß in der mütterlichen Schilddrüse diskutiert. Man nimmt an, daß die transplacentare Übertragung von mütterlichen Antikörpern die Zerstörung der fetalen Schilddrüse verursacht. BLIZZARD (7) fand bei 14 Müttern von Kretins in einem Fall drei Jahre nach der Geburt des Kindes Antikörper im mütterlichen Serum, nicht aber beim Kind. BLIZZARD hält diesen Weg der Schädigung der fetalen Schilddrüse für ein seltenes, aber in einzelnen Fällen diskutables Ereignis. Er ist der Meinung, daß fehlende Antikörper im Serum der Mutter der Hypothese der diaplacentaren Schädigung des Kindes nicht widersprechen würden. Auch CHANDLER (11) berichtet, daß zirkulierende Antikörper beim Menschen die Placentaschranke passieren können und aus dem Blut des Neugeborenen innerhalb der ersten vier Monate verschwinden. In seiner Studienreihe war das Vorkommen von "Anti-Schilddrüsen-Antikörpern" bei den Müttern athyreoter Kretins häufiger als bei der übrigen Bevölkerung und ließ ihn vermuten, daß der athyreote Kretinismus aus einem Autoimmunitätsprozeß der mütterlichen Schilddrüse resultieren kann. Um diese Möglichkeit weiter zu untersuchen, unternahm CHANDLER den Versuch, bei den Nachkommen immunisierter Kaninchen Kretinismus zu erzeugen. Dabei fand er, daß agglutinierende Antikörper die Placenta mit allen Muttertieren passierten und mit fast demselben Titer auch im Serum der neugeborenen Jungtiere nachweisbar waren. Wie angenommen, nahm der Titer beim neugeborenen Tier laufend ab und verschwand nach 5 bis 7 Wochen vollends. Der Versuch athyreoten Kretinismus beim Kaninchen zu erzeugen war also ohne Erfolg.

In dieser Untersuchungsreihe wurden außer den bereits genannten drei noch 9 Mütter hypothyreoter Kinder 3 bis 11 Jahre nach der Geburt des Kindes getestet (siehe Tab. III). 6 Mütter wiesen eine Kropfanamnese ohne Hinweis auf einen entzündlichen Schilddrüsenprozeß auf, in einem Fall lag eine Hypothyreose der Mutter vor. Das in allen Fällen negative TA-Ergebnis schließt zwar nach dem oben Ge-

nannten eine Schädigung der kindlichen Schilddrüse durch Antikörper der Mutter nicht mit Sicherheit aus, macht einen solchen Prozeß jedoch recht unwahrscheinlich.

Eine Schädigung der fetalen Schilddrüse ist jedoch auch möglich durch speziell auf die Schilddrüse wirkende Noxen, welche die Placenta passieren können.

v. HARNACK (16) führt in einer Zusammenstellung über angeborene Schilddrüsenerkrankungen folgende pathogenetische Faktoren an:

1. Thyroxin kann pathogenetisch wirksam sein, da es im Tierversuch durch Fütterung an das Muttertier eine Verkleinerung der fetalen Hypophyse hervorruft und durch deren Aktivitätsminderung auch eine Hypoplasie der fetalen Schilddrüse.
2. TSH, dessen Übertritt durch die Placenta ebenfalls angenommen werden muß, kann zu Störungen in der kindlichen Schilddrüse führen. Bei Basedow der Mutter z.B., einer Erkrankung, die ja fast immer mit erhöhter TSH-Produktion einhergeht, wurden beim Kind Funktionsstörungen im Sinne einer passageren Beeinträchtigung des Hypophysen-Schilddrüsen-Systems beschrieben. Hier ist der Fall eines 3-jährigen kleinen Mädchens (Nr. 44) anzuführen, dessen Mutter wegen eines morbus Basedow strumektomiert wurde. Das Kind kam mit 13 Lebenstagen in Behandlung und machte einen myxödematösen Eindruck, eine Struma war nicht tastbar, es fand sich aber auch keine nackte Trachea. Das Serumcholesterin war auf 335 mg% erhöht, der Grundumsatz war +1 und bei Kontrolle +2%. Bei der Nachuntersuchung der kleinen Patientin im Alter von 3 Jahren fanden sich nur noch ganz schwache Hypothyreosezeichen.
3. Thiouracil-Präparate sollen von der Mutter auf den Fötus übergehen und bei ihm die Thyroxinsynthese stören. Hierdurch wird die fetale Hypophyse maximal stimuliert. Die TSH-Überproduktion kann sich aber erst nach der Geburt auf die Schilddrüse auswirken, weil dann die Blockierung der Hormonsynthese durch die Thiouracile wegfällt, so daß eine früh beim Kinde auftretende Struma daraus resultiert.

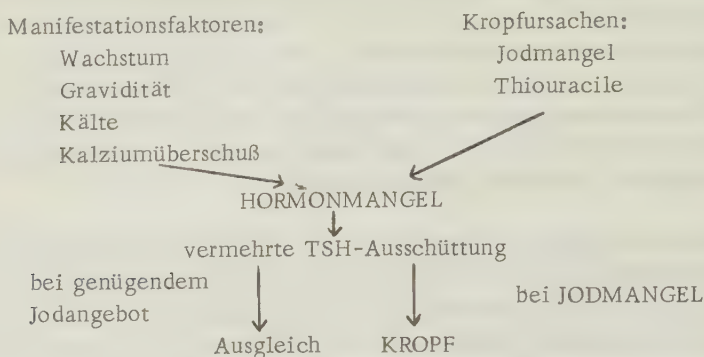
Auch eine Jodbehandlung der Mutter während der Gravidität führt zu konnatalen Strumen beim Kind, da Jod die Placentaschranke passiert und vermehrte Kolloidretention in der fetalen Schilddrüse verursacht. Von BONGIOVANNI (9) wird über zwei Fälle von angeborener Struma bei Jodbehandlung der Mutter berichtet. Im ersten Fall wurde die Mutter wegen Hyperthyreose vom 2. bis 9. Schwangerschaftsmonat mit 300 mg Kaliumjodid täglich behandelt. Das Kind kam wegen einer die Atmung behindernden Struma im Alter von 4 Tagen in Behandlung. Im zweiten Fall wurde die Mutter vom 5. bis 7. Schwangerschaftsmonat mit Propylthiouracil und ab dem 5. Monat zusätzlich mit einer Jodlösung (iodine solution U. S. D.) behandelt. Auch bei diesem Kind wurde die Atmung durch eine angeborene Struma behindert.

Als weitere Ursache der Kropfentstehung kommt die Einnahme strumigener Stoffe in Frage. Füttert man Tieren ausschließlich Kohlkost, so entsteht der sog. "Kohlkropf", ein Phänomen, das auch beim Menschen bei bevorzugter Kohlkost und gleichzeitigem Eiweißmangel bekannt ist. In Notzeiten hat man gehäuft Kröpfe beobachtet. Das wirksame Prinzip ist dabei Thioharnstoff, der die Thyroxinsynthese hemmt. Auch in Steckrüben und ähnlichen Vegetabilien kommen kropferzeugende Substanzen vom Typ des Thiooxazolidon vor. Diese Schwefelverbindungen hemmen den Einbau von Jod in Tyrosin und damit die Schilddrüsenhormonsynthese. Andere therapeutisch genutzte Verbindungen wie Thiouracile, Amino-harnstoff, Thiobarbitursäure, Thiosemicarbazone u. a. m. hemmen ebenfalls die Thyroxinsynthese und wirken kropferzeugend.

Ein typischer Jodmangelkropf mit promptem Ansprechen auf Jodtherapie wurde in dieser Untersuchungsreihe vier mal diagnostiziert (Fälle: Nr. 12; Nr. 32; Nr. 36; Nr. 50). Die kleinen Patienten zeigten bei der stationären Aufnahme hochgradige, diffuse, parenchymatöse Strumen und deutliche Hypothyreosezeichen. Eine familiäre Kropfbelastung ließ sich bei allen vier Kindern nachweisen. Für die Entstehung des Jodmangelkropfes kommen exogene und endogene Faktoren in Betracht. Der endogene Jodmangel entsteht durch einen angeborenen Fermentmangel in der Schilddrüse selbst, der exogene Jodmangel beruht auf einem zu niedrigen Jodgehalt von Boden, Wasser und Luft. Die größten Kropfgebiete in Europa sind die Alpen, Karpathen und Pyrenäen, aber auch im Schwarzwald, dem deutschen Mittelgebirge und im Rheindelta treten gehäuft Strumen auf. In den U. S. A. ist vor allem das Gebiet der großen Seen des St. -Lorenz-Stromes betroffen. Die Theorie der Entstehung des Jodmangelkropfes gründet sich auf klinische und experimentelle Tatsachen, nicht zuletzt auf den eindeutigen Erfolg der Jodprophylaxe. Daß bestimmte Umweltfaktoren für die Kropfbildung entscheidend sind, wußten schon die Römer. Aber erst CHATIN stellte 1850 die Hypothese des Jodmangels als Kropfursache auf (nach BÜCHNER (10)). In der Zwischenzeit wurde diese Hypothese mehrfach bewiesen. In den typischen Kropfgegenden ist bei gleichzeitigem Kalküberschuß der Jodgehalt in Boden- und Trinkwasser, damit auch in tierischen und pflanzlichen Nahrungsmitteln, so niedrig, daß der tägliche, optimale Jodbedarf des gesunden Erwachsenen, der von BÖRNER (8) mit 100-200 μg angegeben wird, nicht mehr gedeckt werden kann. Für die tägliche Neubildung von 120 μg Thyroxin werden 80 μg Jod benötigt. Sinkt die exogene tägliche Jodzufuhr unter 30 μg , so ist eine ausreichende Hormonsynthese nicht mehr gewährleistet. Der Thyroxinmangel führt über erhöhte TSH-Ausschüttung zur Schilddrüsenhyperplasie. Nach Hypophysektomie wirkt der Jodmangel nicht mehr strumigen. Es besteht Einstimmigkeit darüber, daß der endemische Kropf durch exogene Faktoren erzeugt wird und daß die Heredität nur eine Rolle im Sinne von Manifestationsfaktoren spielt. Beweisend dafür scheint vor allem die Tatsache, daß in die

Endemiegebiete Zugewanderte ebenfalls zu Kropfträgern werden, wenn nicht in der ersten, so doch in der zweiten Generation, andererseits, daß bei Abgewanderten der Kropf sich zurückbilden kann und deren Nachkommen kropffrei bleiben.

Schema der Kropfentstehung nach WESPI (36):



Eindeutig in der Schilddrüse selbst gelegene Ursachen einer Funktionsstörung sind die in den letzten Jahren aufgefundenen Störungen der Hormonsynthese. Sie beruhen auf einem angeborenem Mangel bestimmter Fermente, durch welche die Biosynthese der Schilddrüsenhormone gesteuert wird. Bisher sind verschiedene Störungen beschrieben worden, die in den meisten Fällen mit Struma und Schilddrüsenunterfunktion verbunden sind. In der angelsächsischen Literatur werden sie als "inborn error of metabolism" bezeichnet. Bei den zuerst beschriebenen Fällen war der Einbau des vermehrt in die Schilddrüse aufgenommenen Jodids in die Aminosäuren gestört. Die Anreicherung des Jodes in der Schilddrüse ist ein fermentativ gesteuerter Vorgang. Das Ferment Jodinase, ein Protein, das nach KLEIN (23) durch Kupfer katalysiert wird, tritt dabei in Aktion. Dieses Ferment reichert aber nicht nur Jod, sondern alle Halogene und deren chemisch Verwandte an, so daß im Überschuß andrängendes Perchlorat oder Rhodanid das bevorzugte Jod verdrängen kann. Häufiger sind Störungen infolge Fehlens des Fermentes Dejodinase beobachtet worden. Dabei kommt es zu einem Aufstau der Mono- und Dijodtyrosine in der Schilddrüse, sie treten schließlich ins Blut über und werden durch die Nieren ausgeschieden. Es entsteht ein endogener Jodmangel und dadurch wiederum ein Hormondefizit, das vermehrte TSH-Ausschüttung des Hypophysenvorderlappens zur Folge hat (18).

Unter diesen Störungen der Hormonsynthese wird die Gruppe der sog. "familiären Jodfehlverwertungen" besonders herausgegriffen (JOSEPH, KLEIN). Eine derartige Störung war bei den nachuntersuchten kleinen Patienten in 7 Fällen diagnostiziert worden (Fälle: Nr. 8; Nr. 9; Nr. 37; Nr. 45; Nr. 46; Nr. 47; Nr. 51). Bei drei

Geschwistern (Nr. 45, 46 und 47) hatte eine erhebliche Struma neonatorum bestanden. Zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung zeigten sie alle leichte Hypothyreosezeichen. Die Mutter der Kinder litt an einer Struma permagna, der Vater war strumektomiert worden. In der näheren Verwandtschaft ließen sich mehrere Fälle von Kropfkranken eruieren. Bei einem Geschwisterpaar (Nr. 8 und 9) lag bei dem Jungen eine angeborene Schwerhörigkeit, bei dem Mädchen Euthyreose vor, beide Kinder hatten einen Kropf.

Die familiären Jodfehlverwertungen stellen eine Gruppe von Dysfunktionen dar, die nach JOSEPH (19) rezessiv vererbt werden und sich als Häufung von Schilddrüsenerkrankungen oder abnormen Schilddrüsenstoffwechselbefunden in der Verwandtschaft manifestieren. Sie sind bei den einzelnen Familien in ihrer Symptomatik verschieden, aber innerhalb einer Familie stets gleichartig. JOSEPH unterscheidet nach klinischen Gesichtspunkten eine "vollständige Form", die sich als Hypothyreose mit Kropf manifestiert, von einer "unvollständigen Form", bei welcher entweder ein diffuser oder knotiger Kropf bei enthyreoter Stoffwechsellage zu beobachten ist oder die Patienten an einer leichten Hypothyreose ohne Kropfbildung erkranken. Daneben beschreibt JOSEPH eine sog. "Begleitform", die sich als sporadischer Kropf in Kombination mit Schwerhörigkeit oder Taubstummheit darstellt. Die echten Jodfehlverwertungen sind dadurch gekennzeichnet, daß bei erhaltener oder sogar gesteigerter Jodaufnahme der meistens vergrößerten Schilddrüse die weitere Hormonsynthese fehlerhaft abläuft und auch Jodverbindungen sezerniert werden, die normalerweise die Schilddrüse nicht verlassen. Die Störungen können offensichtlich jede Stufe des intrathyreoidalen Jodumsatzes betreffen. Vom Ausmaß der Behinderung der Hormonsynthese hängt es ab, ob die noch vorhandene Produktion regelrechter Hormone eine euthyreote Stoffwechsellage erhalten kann - was bei den genannten Kindern in einem Fall möglich ist (Nr. 8) - oder ob daraus eine Hypothyreose resultiert, wie hier bei den übrigen Patienten. Es ist möglich, daß ein leichter, durch vermehrte TSH-Produktion voll kompensierter Defekt dieser Art auch als Ursache der so häufigen blanden Strumen in Betracht kommt. Die Jodfehlverwertungen stellen im allgemeinen Partialstörungen der Schilddrüse dar und wurden beim sporadischen Kretinismus, der HASHIMOTO-Struma, sowie bei sporadischen Strumen mit und ohne Zeichen eines Kretinismus festgestellt. Die Jodstoffwechselabläufe bei Schilddrüsen mit Jodfehlverwertungen sind nicht einheitlich - sie hängen weitgehend vom anatomischen Substrat und dem Stadium der Erkrankung ab. Charakteristisch sind die beschleunigte Hormonphase, d.h. das in der Drüse gespeicherte Jod wird nach Gabe von Kaliumperchlorat unverändert wieder als Jodid ausgeschwemmt und eine deutliche Differenz zwischen BEI und PBI, sowie das hierfür verantwortliche Vorhandensein von nicht hormonellen thyreogenen Jodverbindungen im Blut (23). "Das Studium dieser Fälle läßt daran denken, daß die Auswirkungen kongenitaler Faktoren auf die Pathologie der Schilddrüse die Grenzen, die man ihnen im allgemeinen zusteht, weit überschreiten" (zit. nach JOSEPH).

Unter diesen Fällen familiärer Jodfehlverwertungen sind besonders zwei Fälle herauszugreifen. Bei den oben erwähnten Geschwistern (Fälle Nr. 8 und 9), in deren näherer Verwandtschaft eine erhebliche Kropfhäufigkeit besteht (s. Tab. IV), findet man bei dem 5-jährigen Mädchen trotz diffuser, etwa tomatengroßer Struma, die seit einem Jahr langsam gewachsen ist, klinisch Euthyreose. Das Kind wurde mit Kal. jod. behandelt, möglicherweise handelt es sich um einen angeborenen Jodase-Mangel. Bei dem 8-jährigen Bruder, der seit 2 Jahren eine diffuse weiche Struma hat, besteht eine hochgradige Innenohrschwerhörigkeit. Das klinische Bild ist unauffällig. Der Radiojodtest ist in Abb. III dargestellt.

Über dieses Syndrom "sporadischer Kropf mit Schwerhörigkeit" wurde seit 1956 mehrfach berichtet. ANDERSEN (1) fand in einer Gruppe von 18 Kindern mit Hypothyreose und Kropf 4mal Schwerhörigkeit. Er nimmt an, daß die Schwerhörigkeit als rezessives Merkmal vererbt wird und daß der Erbfaktor mehrere Generationen lang verborgen bleiben kann. Nach v. HARNACK (16) ist für dieses Syndrom ein Gen verantwortlich, "das im homocygoten Zustand regelmäßig zu angeborener Hörstörung und im späteren Kindes- und Erwachsenenalter meist zu Kropf führt. Im heterocygoten Zustand macht das Gen keine krankhaften Erscheinungen. Auch mit Radiojodstoffwechseluntersuchungen lassen sich die heterocygoten Anlageträger nicht von normalen Personen unterscheiden. Ungeklärt bleibt, warum die Homocygoten manchmal nur Taubheit mit euthyreoidalem Kropf, manchmal aber ausgeprägte Hypothyreose zeigen" (zit. nach v. HARNACK (16)). Die bisherigen Beobachtungen stimmen in Folgendem überein:

Es besteht stets eine angeborene Taubheit oder hochgradige Schwerhörigkeit. Während der ersten zwei Lebensjahrzehnte bildet sich ein Kropf aus, der durch Schilddrüsensubstitutionstherapie verkleinert werden kann und nach Thyreoidektomie zu Rezidiven neigt, wenn nicht substituiert wird. Die beiden Geschlechter sind annähernd gleich häufig betroffen. Während bei den hypothyreoten Patienten die Intelligenz immer vermindert ist, wenn auch nicht in dem Ausmaß wie bei der primären Hypothyreose, entspricht bei den Patienten mit der kompensierten Form des Syndroms die Intelligenz dem Lebensalter. Histologisch bietet sich in diesen Fällen ein sehr wechselndes Bild, das durch eine starke epitheliale Proliferation und regressive Veränderungen mit Bindegewebsvermehrung und Verkalkung gekennzeichnet ist. Kolloid enthaltende Follikel finden sich in wechselnder Menge und unterschiedlicher Größe. Die Diagnose ist schwierig und allein aus dem histologischen Bilde nicht zu stellen. Sie kann im Einzelfall zwischen "Adenomknoten", "fetales Adenom" und "Adenocarcinom" schwanken. Die starke epitheliale Proliferation scheint Ausdruck der thyreogenen Stimulation zu sein.

Auch bei diesem Syndrom lassen sich zwei Gruppen der Jodfehlverwertung unterscheiden, eine kompensierte, wie sie in dem hier beschriebenen Fall vorliegt,

und eine dekompensierte. Bei manchen Patienten findet sich im Serum die sonst nicht nachweisbare Substanz "unbekannt C", eine jodhaltige Fraktion, deren chemischer Aufbau noch nicht geklärt werden konnte. Beim Schilddrüsengesunden ist nur eine kleine Menge "unbekannt C" im Urin nachweisbar. Ebenfalls gestört ist das Verhältnis Thyroxin zu Trijodthyronin (1:1 gegenüber normal 4:1). Die Hörstörung bei diesem Syndrom besteht immer in einer Innenohrschwerhörigkeit. Als Ursache der Hörstörung kommt die hypothyreote Stoffwechsellage nicht in Betracht, da diese sich erst in späteren Jahren ausbildet, die Schwerhörigkeit aber von Geburt an besteht. Nach amerikanischen Untersuchungen scheint die Geburtennummer einen Einfluß auf die Entstehung des Syndroms zu haben, in dem Sinne, daß die spätere Stellung in der Geschwisterreihe zu häufigerer Manifestation des Syndroms führt (16).

Fall Nr.	Geschl.	Alter	Befund	Fam. Belastung		
				Vater	Mutter	Verw.
8	w.	4, 5	Str. diff. ;Euthyreose	-	+	++++
9	m.	8	Str. diff. Euthyreose + Schwerhörigk.	-	+	++++
37	w.	5	Str. magna;Hypothy.	-	+	+++
45	w.	4	Str. neonat. ;leichte Hypothyreose	+	+	+++
46	m.	?	Str. neonat. ;Hypothy.	+	+	+++
47	w.	?	Str. neonat. ;Hypothy.	+	+	+++
51	m.	8	Keine Struma, Myxödem + Taubheit	-	-	-

Tabelle V: Übersicht über die Fälle mit fam. Jodfehlverwertung.
Nr. 8 und 9, sowie Nr. 45, 46 und 47 sind Geschwister.

Ein Autoimmunitätsprozeß als ätiologisches Moment für die Entstehung des Jodmangelkropfes und der angeborenen Jodfehlverwertung ist indiskutabel. Ein positiver Ausfall des TA-Testes war, da die Diagnose bereits gesichert war, nicht zu erwarten und hätte lediglich einen Hinweis auf eine zusätzliche Schädigung der Schilddrüse durch eine Entzündung mit daraus resultierender Antikörperbildung gegeben.

Bei dem angeführten Fall von Zungengrundstruma mit Hyperaktivität der Drüse (Fall Nr. 27) war zu erwarten, daß der TA-Test negativ ausfällt - es handelt sich hier ja um eine Dysfunktion auf Grund eines unvollständigen Deszensus der Schilddrüse während der Embryonalzeit.

Auch in den beiden Fällen von Pubertätsstruma (Nr. 3 und Nr. 4) war ein positiver Ausfall der Untersuchung nicht zu erwarten. BLIZZARD und HAMWI (7) konnten bei Pubertätsstruma ebenfalls keine Antikörper nachweisen.

Ein Einfluß der Therapie auf das Verschwinden zirkulierender Antikörper aus dem Blut wird von HJORT und MOGENSEN (17) diskutiert. Der Unterschied in der Häufigkeit, mit der Schilddrüsenantikörper bei Patienten mit unbehandeltem und behandeltem Myxödem auftraten, erweckt den Eindruck, daß die Auto-Antikörper unter der Behandlung mit Thyreoidea sicca verschwinden können. Entgegengesetzter Meinung hierüber sind OWEN und SMART (29), sie vermuten, daß nur sehr geringe oder gar keine Wirkung der Schilddrüsenbehandlung auf den Antikörpertiter bei myxödematösen Patienten zu erwarten ist. Es scheint kein Grund vorzuliegen, warum die Substitutionsbehandlung den Gehalt des Blutes an Antikörpern gegen Thyreoglobulin beeinflussen sollte, außer dann, wenn es - wie beim morbus HASHIMOTO - möglich ist, das Kleinerwerden der vergrößerten Drüse durch Verminderung der TSH-Sekretion zu veranlassen und so den bestehenden Antigen-Stimulus minimal zu halten. Beim Myxödem verbleibt wenig oder kein funktionstüchtiges Schilddrüsengewebe und man kann daraus schließen, daß der fortdauernde Antigen-Stimulus sehr gering ist. Definitive Aussagen zu dieser Frage lassen sich noch nicht machen, da Angaben über Bestimmungen des Antikörper-Titers bei solchen Patienten über einen längeren Zeitraum hin nicht vorliegen. Vielleicht spielen auch geographische Faktoren bezüglich der Antikörperbildung eine Rolle, aber auch hierüber wurden noch keine Untersuchungen angestellt. Die hier nachuntersuchten Kinder standen zum großen Teil bereits seit Jahren unter Schilddrüsentherapie, wobei der längste zeitliche Abstand zwischen Einsetzen der Therapie und Prüfung auf Antikörper 11 Jahre betrug, der kürzeste annähernd ein Jahr. 13 der untersuchten Kinder standen unter Behandlung mit Thyreoidin bzw. Thyreo-Mack in einer Dosierung von 0,1 - 0,2 g 1-2 mal/Tag.

ZUSAMMENFASSUNG

51 Kinder aus dem bayerischen Raum im Alter von 1 bis 15 Jahren, die wegen verschiedener Schilddrüsenerkrankungen in Behandlung der Universitätskinderklinik in München standen wurden mit dem TA-Test auf präzipitierende Thyreoglobulin-Auto-Antikörper nachuntersucht. Bei allen Kindern, sowie bei 12 Müttern hypothyreoter Kinder fiel die Untersuchung negativ aus.

An Hand von Vergleichsuntersuchungen der z. Z. benützten Schilddrüsen-Antikörper-Nachweismethoden wird gezeigt, daß dem TA-Test nur zur Unterscheidung des morbus HASHIMOTO von anderen entzündlichen Prozessen, die ebenfalls mit Antikörperbildung einhergehen, diagnostische Bedeutung zukommt. Es ist nicht anzunehmen, daß bei den untersuchten Kindern zu einem anderen Zeitpunkt und mit einer anderen Methode Antikörper hätten nachgewiesen werden können.

Die Entstehung von Auto-Antikörpern auf Grund einer fehlenden Immuntoleranz und die immunchemischen und serologischen Eigenschaften menschlicher Auto-Antikörper werden beschrieben. An Hand einzelner Krankheitsbilder wird gezeigt, daß für die Entstehung der verschiedenen Schilddrüsenfunktionsstörungen der nachuntersuchten Kinder nicht Autoimmunitätsprozesse, sondern exogene und endogene Störungen der Schilddrüsenhormonsynthese als ätiologische Faktoren zu diskutieren sind.

Herrn Professor Dr. A. WISKOTT danke ich für die Überlassung des Themas und des Arbeitsplatzes im Labor der Klinik. Mein besonderer Dank gilt Herrn Priv. Doz. Dr. D. KNORR für die reiche Erfahrung in der Erkennung und Behandlung kindlicher Schilddrüsenstörungen, die mir unter seiner Anleitung bei der Nachuntersuchung der kleinen Patienten zuteil wurde, sowie für seine Hilfe bei der Anfertigung der Arbeit.

LITERATURNACHWEIS

- 1 ANDERSON, H.J. Studies of Hypothyroidism in Children
Acta Paediatr. Suppl. 124-129 (1960/62)
- 2 ANDERSON, I.R.; W.W. BUCHANAN; R.B. GOUDIE; K.G. GRAY
Diagnostic Tests for Thyroid Antibodies
J. Clin. Path., London 15, 462 (1962)
- 3 ANDERSON, I.R.; R.B. GOUDIE; K.G. GRAY
Complement-fixing Autoantibodies to Thyroglobulin
in Hash. Disease Lancet, London 1, 644 (1959)
- 4 BANSI, H.W.; W. LEPPIN; H. LODENKÄMPER
Die entzündlichen Erkrankungen der Schilddrüse
Dtsch. med. Wschr. 85, 693 (1960)
- 5 BEGEMANN, H. Zum Problem der Autoaggressionskrankheiten
Med. Klin. 58, 425 (1963)
- 6 BERGLUND, G.; O. BROMBERGER; R. ZETTERSTRÖM
Hashimoto's Disease in Childhood
Acta Paediatr. 49, 663 (1960)
- 7 BLIZZARD, R.M.; G.J. HAMWI; T.G. SKILLMAN; W.E. WHEELER
Thyroglobulin Antibodies in Multiple Thyroid Diseases
N. England J. Med. 260, 112 (1959)
- 8 BÖRNER, W. Die Struma
Med. Welt 16, 849 (1962)
- 9 BONGIOVANNI, A.M.; W.R. EBERLEIN; W.B. ANDERSON; W. NAGEL
Congenital Goiter in the Newborn
Amer. J. Dis. Child. 90, 610 (1955)
- 10 BÜCHNER, F. Lehrbuch der allg. Pathologie
Urban u. Schwarzenberg München-Berlin, 1959
- 11 CHANDLER, R.W.; M.A. KYLE
Experimentally induced autoimmunization disease of
the thyroid
Pediatrics 29, 961 (1962)
- 12 DAVIS, H.C.; E.A. HANSKE
Hashimoto's Disease in Childhood
Amer. J. Dis. Child. 90, 173 (1955)

- 13 DOERNBACH, J. Über Kombination u. pathogenet. Beziehungen zw.
chron. Thyreoiditis u. Carcinom
Chirurg 33, 7 (1962)
- 14 DONIACH, D.; J.M. ROITT
Auto-Immunity in Hash. Disease and its Implications
J. Clin. Endocr., Springfield 17, 1293 (1957)
- 15 HARNACK, G.A.v. Angeborene Schilddrüsenstörungen
Dtsch. med. Wschr. 82, 650 (1957)
- 16 HARNACK, G.A.v.; W. HORST; W. LENZ
Das erbliche Syndrom: Innenohrschwerhörigkeit u.
Jodfehlverwertung mit Kropf
Dtsch. med. Wschr. 86, 2421 (1961)
- 17 HJORT, T.; E.F. MOGENSEN
Thyroid Autoantibodies
Acta med. Scand. 171, 289 (1962)
- 18 HOFF, F. Klinische Physiologie und Pathologie
Georg Thieme, Stuttgart 1962
- 19 JOSEPH, R. Les Anomalies Congénitales de l'Hormogénèse
thyroïdienne
Presse méd., Paris 70, 619 (1962)
- 20 KLEIN, E.; D. REINWEIN
Die Jodfraktionen u. Jodverbindungen der gesunden
menschl. Schilddrüse
Acta Endocr., K'hvn 41, 170 (1962)
- 21 KLEIN, E. Biosynthese und Stoffwechsel der Schilddrüsenhormone
Dtsch. med. Wschr. 85, 2016 (1960)
- 22 KLEIN, E. Jodfehlverwertungen der Schilddrüse
Dtsch. med. Wschr. 84, 1565 (1959)
- 23 KLEIN, E. Der endogene Jodhaushalt des Menschen
Georg Thieme, Stuttgart 1960
- 24 LABHART, A. Klinik der inneren Sekretion
Springer Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1957
- 25 LEBOEUF, G.; A.M. BONGIOVANNI
Immunol. and Thyroid Function Studies in Euthyr.
Children with Goiter
J. Pediatr., S. Louis 58, 447 (1961)

- 26 MIESCHER, P. A. Autosensibilisierung
Dtsch. med. Wschr. 85, 706 (1960)
- 27 NEIMANN, N.; M. PIERSON
Das EKG beim myxödemat. Kind
Pédiatrie 16, 795 (1961)
- 28 NILSSON, L. R. Persönliche Mitteilung
- 29 OWEN, S. G.; G. A. SMART
Hypothyroidism
Yb. Endocr., Chicago 41, (1958-59)
- 30 RAWSTRON, J. R.; C. P. FARTHING
A Comparison of Tests for Thyroglobulin Antibody
J. Clin. Path., London 15, 153 (1962)
- 31 ROITT, J. M.; P. N. CAMPBELL; D. DONIACH
The Nature of the Thyroid Autoantibodies present in
Patients with Hash. Thyroiditis Biochem. J.,
London 69, 248 (1958)
- 32 ROITT, J. M.; D. DONIACH; P. N. CAMPBELL
Autoantibodies in Hash. Disease
Lancet, N. Y. 2, 820 (1956)
- 33 ROSE, N. R. Persönliche Mitteilung
- 34 SMITH, D. T.; N. F. CONANT
Zinsser Microbiology
New York 1960
- 35 SWOBODA, W. Therapie der Hypothyreose im Kindesalter
Tägl. Praxis 3, 222 (1962)
- 36 WESPI, H. J. Ursachen, Entstehung und Verhütung des endemischen
Kropfes
Münch. med. Wschr. 98, 1150 (1956)
- 37 WILKINS, L. The Diagnosis and Treatment of Endocrine Disorders
in Childhood and Adolescence
Oxford 1957
- 38 WITEBSKY, E.; N. R. ROSE; K. TERPLAN; J. R. PAINE
Chronic Thyroiditis and Autoimmunization
J. Amer. Med. Ass. 164, 1439 (1957)

39 WITEBSKY, E.; N.R. ROSE

Production of Rabbit Thyroid Antibodies in the
Rabbit

U. Immunol., Baltimore 76, 408 (1956)

L E B E N S L A U F

Am 19.2.1939 wurde ich in München als die zweite Tochter des Diplom-Volkswirtes Franz A. Friedrich und dessen Ehefrau Leopoldine, geb. Zahn, geboren. Von 1945 bis 1949 besuchte ich die Volksschule an der Fürstenriederstraße in München-Laim und ab 1949 das Realgymnasium der Englischen Fräulein in München-Nymphenburg, wo ich 1958 die Reifeprüfung ablegte. Ich begann das Studium der Medizin an der Universität München im Winter-Semester 1958/59, legte im Sommer-Semester 1959 die naturwissenschaftliche Vorprüfung und im Winter-Semester 1960/61 die naturwissenschaftliche Prüfung ab. Im Frühjahr 1962 begann ich an der Universitäts-Kinderklinik München unter Anleitung von Herrn Priv. Doz. Dr. D. Knorr mit der Anfertigung der Dissertationsarbeit. Am 16.6.1964 bestand ich die ärztliche Prüfung an der Universität München.

